Beiträge

zur Kenntniss der

Bestandtheile der Blätter der Digitalis purpurea.

Inaugural-Dissertation

vorgelegt der

hohen philosophischen Fakultät

der

kgl. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

behufs

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

von

Arthur Urbanczyk

aus Rybnik.

ERLANGEN.

K. b. Hof- und Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1892.

Die vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium für angewandte Chemie unter Leitung von Hofrath Professor Dr. Hilger ausgeführt.

Digitalis purpurea gehört zur Familie der Scrophulariaceae und wächst in den Gebirgswäldern des grössten Theiles des westlichen Europa.

Sie fand schon in früherer Zeit medicinische Verwendung, voraussichtlich zuerst in den nordischen Ländern. So wird sie in einem aus dem 13. Jahrhundert stammenden Arzneibuch von Wales „The Physicians of Myddfay" zur Bereitung äusserlicher Arzneimittel empfohlen. Um ihre Einführung in die ärztliche Praxis machte sich besonders Withering um das Jahr 1775 verdient. Bei der hervorragenden therapeutischen Bedeutung dieser interessanten Pflanze ist es erklärlich, dass die Versuche, das wirksame Prinzip derselben darzustellen, sehr zahlreiche waren.

Vorzüglich waren es Homolle, Quevenne, Kosmann und Walz, die sich in den vierziger Jahren eingehend mit dieser Frage beschäftigten. Ihre „Digitaline" zeigten jedoch eine bedenkliche Verschiedenheit in der Wirkung und dem chemischen und physikalischen Verhalten. Ein reineres Produkt war das krystallisirte Digitalin von Nativelle. Schmiedeberg gelang es endlich nachzuweisen, dass die bis dahin bekannten Digitaline Gemenge mehrerer der Pflanze eigenthümlicher Glycoside, des Digitoxins und ihrer Zersetzungsprodukte seien.

Es ist zu bedauern, dass die Untersuchungen Schmiedeberg's nicht dazu führten, ausschliesslich diese

reinen Körper von constanter Wirkung medizinisch zu verwenden. Man hat hauptsächlich die nach früheren Methoden dargestellten Präparate beibehalten, so ein deutsches Digitalin, das nach dem Verfahren von Walz, und ein französisches, das nach einem dem Homolle'schen ähnlichen Verfahren bereitet wird.

Immerhin ist der Erfolg der Arbeit des genannten Autors in sofern ein günstiger, als es dem Chemiker durch dieselbe möglich wird, einen Aufschluss über den Werth der Handelsprodukte zu erhalten.

Ueber die unwirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea finden sich nur sehr spärliche und unsichere Angaben.

Es war daher zunächst der Zweck dieser Arbeit, die ich auf Veranlassung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Hofrath Hilger, übernahm, diese letzteren näher zu bestimmen.

Ferner sollte festgestellt werden, wie weit die wichtigsten der jetzt im deutschen Handel befindlichen Digitalinpräparate mit den von früheren Autoren beschriebenen übereinstimmen.

Die unwesentlichen Bestandtheile.

Morin erwähnt (Journ. d. pharm. (3) 7. 29) eine von ihm in der Digitalis purpurea und anderen Scrophularineen beobachtete flüchtige, der Baldriansäure ähnliche Säure, die er Antirrhinsäure nennt.

Walz vervollständigt diese Angaben (N. Jahresb. d. Pharm. B. 8). Er stellte durch Destillation der Blätter mit Wasserdampf, Abdampfen des mit Natriumcarbonat neutralisirten Destillats und Zerlegen des Rückstandes eine grössere Menge dieser Säure dar. Die Verbrennung des Blei- und des Beryumsalzes berechtigen zu der Annahme, dass in der That Baldriansäure vorlag.

Ferner beschreibt Morin eine Säure, die er Digitalsäure nennt. d. d. ph. 7. 299. Er liess zu ihrer Gewinnung den heiss bereiteten wässrigen Auszug der Blätter zum Syrup verdunsten und versetzte ihn mit soviel Alkohol bis kein Niederschlag mehr entstand. Das Filtrat wurde zum dicken Extrakt verdampft, vollständig mit Aether erschöpft und die ätherische Lösung bis zur neutralen Reaktion mit Aetzbaryt geschüttelt. Das Barytsalz wurde nach dem Abwaschen mit Aether und Alkohol durch eine unzureichende Menge verdünnter Schwefelsäure zerlegt und das Filtrat im Vacuum concentrirt. Aus der Mutterlauge schieden sich Krystalle ab, die durch Umkrystallisiren aus Weingeist gereinigt wurden.

Die Digitalsäure bildet nach Morin sauer schmeckende Nadeln von schwachem Geruch. Sie löst sich leicht in Weingeist und Wasser, weniger in Aether. An der Luft zersetzt sich sowohl die freie Säure, wie ihre Salze unter Bräunung.

Walz versuchte ebenfalls diese Säure in grösserer Menge darzustellen, gelangte aber, trotzdem er dasselbe Verfahren einschlug, zu keinem Resultate (N. Jahrb. 8).

Endlich berichtet noch Kosmann über eine von ihm gewonnene und benannte „Digitaloinsäure".

Er füllte den kalten wässrigen Auszug mit Bleiacetat, kochte den Niederschlag mit Sodalösung aus und übersättige das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure. Die dadurch ausgeschiedenen Flocken sammelte er auf dem Filter, wusch sie mit Wasser ab und kochte sie nach dem Trocknen mit 85% Weingeist aus. Den krystallinisch erstarrenden Verdunstungsrückstand behandelte er wiederholt mit Aether, destillirte den letzteren ab und löste das hinterbleibende grüne Oel in wässrigem kohlensauren Natron, fällte mit Essigsäure und krystallisirte die sich ausscheidenden Flocken aus Aether um.

Die Digitaloinsäure hat nach Kosmann einen Schmelzpunkt von 30°, krystallisirt in grünen Nadeln, macht auf Papier einen Fettfleck, schmeckt scharf bitter und röthet Lacmus. Sie löst sich nur sehr wenig in Wasser, leicht in Alkohol, Aether und kohlensauren Alkalien unter Entwickelung von Kohlensäure. Mit Metallen bildet sie gelbe oder grüne Niederschläge. (Journ. chem. méd. 22.)

Nach Homolle wirken 2—3 Gramm dieser Säure giftig für den Menschen. (Union. med. 1872.)

Trotz Anwendung desselben Verfahrens gelang es Walz nicht, die Digitaloinsäure zu erhalten (N. Jahrb. 8.)

Auch Schmiedeberg spricht die Vermuthung aus, dass die Säure aus einem Gemenge von Chlorophyll, Paradigitogmin, Digitoxin und einem chrysophansäureähnlichen Körper bestanden habe. (Archiv f. exper. Pathol. III. 37.)

Die zur allgemeinen Orientirung angestellten Versuche ergaben die Anwesenheit eines Fettkörpers, früherer und niederer Fettsäuren, unter denen sich wohl auch die vorhin beschriebene Antirhinsäure befinden mochte, einer vielleicht der Digitalsäure entsprechenden nicht flüchtigen Säure. Ferner erregten noch die Zuckerarten und ein in Ligroin löslicher, gegen Alkalien sehr beständiger Farbstoff das Interesse. Für die Gewinnung dieser Köper erwiesen sich das Petroleumäther und das wässerige Extrakt als am zweckmässigsten.

E. Merk in Darmstadt, dem ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sage, hatte die Liebenswürdigkeit, die Anfertigung grösserer Extraktmengen zu übernehmen.

Petroleumätherextrakt.

Das gelbe, 75 g von 10 kg Blättern betragende Extrakt von weicher Fettkonsistenz wurde zunächst mit 50prozentigem Alkohol ausgekocht, die trübe, schwach gelb gefärbte Flüssigkeit nach dem Neutralisiren mit Natriumcarbonat bis auf ein kleines Volumen eingedampft, mit Phosphorsäure übersättigt und die flüchtigen Säuren mit Wasserdämpfen übergetrieben. Der Rückstand des mit Baryumcarbonat gesättigten Destillats entwickelte, mit Säure übergossen, einen ausgesprochen schweissartigen Geruch, mit arseniger Säure im Reagensrohr erhitzt, entwickelte sich Kakodylgeruch. Es lag also offenbar ein Gemisch niederer Fettsäuren vor.

Da die geringe Menge keine Aussicht bot, durch fractionirtes Operiren die Säuren von einander zu trennen, wurde zur ungefähren Orientirung der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, filtrirt, zur Trockne verdampft und 6 Stunden bei 60° getrocknet. Nachdem durch Glühen die Säuren zerstört waren, wurde mit Salzsäure aufgenommen und das Baryt als schwefelsaures Baryt bestimmt. Das Ergebniss führte zu einem wenig höheren Molekulargewicht als dem der Baldriansäure.

Eine zweite Bestimmung konnte wegen Mangel an Material nicht ausgeführt werden.

Da bei der Darstellung, die Walz für diese Säure angibt, anzunehmen ist, dass auch bei ihm ein Säuregemisch vorlag, verliert die Uebereinstimmung der Elementaranalysen des Barytsalzes mit baldriansaurem Baryt an Werth.

Um in dieser Frage aufklärend zu wirken, ist es jedenfalls nothwendig, eine grössere Menge der Blätter mit gespannten Dämpfen zu destilliren, da jede andere Methode mit Verlusten verbunden sein muss.

Der Gehalt an flüchtigen Fettsäuren ist jedenfalls ein grösserer als er hier erhalten wurde; so war bei den Vorversuchen, bei denen ein sehr niedrig siedender Petroleumäther zur Verwendung kam, die Ausbeute eine im Verhältniss bei weitem bessere.

Das mit verdünntem Alkohol ausgekochte Extrakt wurde nach dem Trocknen mit kochendem Aceton behandelt und die etwas trübe Lösung heiss filtrirt. Beim Erkalten schied sich ein hellgelb gefärbter wachsartiger Körper aus, der auf dem Filter gesammelt und durch Decken mit kaltem Aceton von der Mutterlauge getrennt wurde.

Durch Kochen der alkoholischen Lösung mit Kohle und wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Alkohol wurde derselbe rein weiss erhalten. Er zeigte einen Schmelzpunkt von 64,5° und schied sich aus heissem Aceton und absolutem Alkohol, in denen er ziemlich leicht löslich war, beim Erkalten fast vollständig aus. Wässriger Alkohol nahm auch in der Hitze nur geringe Mengen auf.

Um über seine Natur Aufschluss zu erhalten, wurde mit 10% alkoholischem Kali 2 Tage lang gekocht, die Flüssigkeit nach dem Abstumpfen des überschüssigen Alkalis mit Kohlensäure und dem Aussalzen etwa gebildeter Seife mit Chlornatrium zur Trockene verdampft, und der Rückstand mit Quarz gemischt im Soxhlet-Apparat mit Ligroin extrahirt. Der unlösliche Theil wurde mit Alkohol ausgekocht und das Filtrat nach dem Abdampfen mit Säure zerlegt. Es schieden sich dabei nur Spuren einer bei 70° schmelzenden Säure, voraussichtlich Stearinsäure, ab.

Glycerin konnte darin nicht nachgewiesen werden.

Der Rückstand der Ligroinlösung zeigte nach dem Auskochen mit verdünntem Alkohol keine Veränderung.

Er wurde zur Bestimmung, ob ein höherer Alkohol vorliegt, mit Natronkalk im Rohr erhitzt. Bei 250—300° entwickelte sich kein Wasserstoff.

Die Elementaranalyse des aus absolutem Alkohol nochmals umkrystallisirten und 12 Stunden bei 80° getrockneten Fettkörpers gab folgende Resultate.

1. Verbr. 85,54% C. 14,38% H.
2. „ 85,39% C. 14,28% H.
Im Mittel 85,46% C. 14,34% H.

für ein Kohlenwasserstoff Cn . H2n.

berechnet 85,71% C. 14,28% H.

Es ist daraus zu entnehmen, dass hier ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, der geringe Mengen eines höheren Alkohols oder einer anderen Sauerstoffverbindung einschloss, vorgelegen hat.

Die dunkelgelbrothe Lösung in Aceton wurde nach dem Abdestilliren des letzteren 12 Stunden mit 10% alkoholischer Kalilauge gekocht und der Seifenleim wie oben beschrieben behandelt.

Der Verdampfungsrückstand des Ligroinauszuges schied nach dem Auskochen mit 50% Alkohol aus der heiss bereiteten Lösung in möglichst wenig 95% Alkohol noch geringe Mengen jenes Kohlenwasserstoffs aus, der durch den Schmelzpunkt als solcher erkannt wurde.

Das Filtrat hinterliess beim Verdampfen eine braunrothe Masse von weicher Fettkonsistenz, die sich in Ligroin, Schwefelkohlenstoff, Aether und Alkohol, je nach der Concentration mit braunrother bis goldgelber Farbe löste. Beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser schied sie sich in gelben Tröpfchen ab.

Die Farbe war gegen Alkalien und Säuren äusserst beständig.

Da ein solcher Farbstoff gelegentlich von verschiedenen Autoren, so auch von Schmiedeberg, als Bestand-

theil des französischen Digitalins erwähnt wird, wurde der Versuch gemacht, durch die Spektralanalyse vielleicht einen Aufschluss über seine Natur zu erhalten.

Das Bild des Spektrums zeigte grosse Aehnlichkeit mit dem des Chlorophylls, insbesondere zeigte sich im Roth bei der B-Linie ein breites Absorptionsband. Ein schwächerer Streifen trat in der Mitte zwischen E und C, und ein etwas stärkerer kurz vor E auf. Jenseits von b war die Absorption eine vollständige.

Aus diesem Bilde lässt es sich wohl mit Gewissheit schliessen, dass der Farbstoff ein Abkömmling des Chlorophylls ist.

Die mit Ligroin ausgezogene Seife wurde mit 90% Alkohol ausgekocht, das Filtrat nach dem Abdampfen mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt und mit Aether ausgeschüttelt.

Nach dem Abdestilliren des Aethers hinterblieb ein schwarzbraunes Fettsäuregemisch. Es gelang nicht durch Fällen mit Baryumacetat in alkoholischer Lösung reine Barytsalze zu erhalten. Dieselben waren vielmehr selbst nach öfterem Wiederholen der Operation noch braun gefärbt. Daher wurden die Säuren abermals isolirt, die letzten Spuren von Schwefelsäure durch öfteres Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Wasser entfernt, und nach dem Verdunsten des Athers im Vacuum destillirt.

Bei 265° ging eine rein weisse Säure über, die einen Schmelzpunkt von 35° hatte. Eine zweite Fraktion konnte nicht aufgefangen werden, da bei weiterem Erhitzen lebhafte Zersetzung eintrat.

Die alkoholische Lösung des Destillats gab bei der fraktionirten Füllung mit Baryumacetat zunächst zwei Niederschläge, deren Fettsäuren einen Schmelzpunkt von 49° zeigten. Die dritte Fällung war nur sehr gering.

Nach längerem Stehen schied sich noch eine gelatinöse Masse ab, die beim Erhitzen wieder in Lösung ging. Es wurde daher heiss filtrirt, das Filtrat abgedampft, mit Wasser aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Es schied sich die Fettsäure in gelben Tropfen ab. Die Ausschüttelung mit Aether hinterliess beim Verdampfen ein hellgelbes dickflüssiges Oel. Da der Schmelzpunkt der durch die ersten Fällungen erhaltenen Säuren im Verhältniss zum Siedepunkt sehr niedrig war, war zu vermuthen, dass dieselben mit der flüssigen Säure verunreinigt seien. Daher wurden sie in Alkohol gelöst, mit Wasser gefällt und auf Thonteller gestrichen. Nach drei Tagen betrug der Schmelzpunkt 60°.

Die jetzt dargestellten Barytfällungen zweier Fraktionen gaben nach dem Trocknen bei 60° folgende Resultate:

1. Fällung 0,191 gab 0,0695 Ba SO_4
entsprechend einem Gehalt von
21,05% Baryt.

2. Fällung 0,231 Substanz gab 0,0838 Ba SO_4
entsprechend
20,94% Baryt.

Im Mittel 20,995% Baryt.

Für Palmitinsäure berechnet:
21,17% Baryt.

Daraus ist zu entnehmen, dass die Säure Palmitinsäure war.

Aus der flüssigen Fettsäure konnten keine Salze dargestellt werden. Bleiacetat gab keine Fällung, Baryumacetat nach Zusatz von Ammoniak nur eine ungleichmässige, schmierige Fällung, die beim Auswaschen selbst mit ammoniakalischem Wasser oder Alkohol Zersetzung erlitt.

Um die Säure mit Vermeidung höherer Temperaturen

möglichst trocken zu erhalten, wurde sie mit frisch fractionirtem unter 40° siedenden Petroleumäther aufgenommen, durch ein trocknes Filter gegossen und nach dem Verdunsten des Petroleumäthers bei 50° drei Stunden stehen gelassen.

Die Elementaranalyse gab folgende Resultate:

0,1876 Substanz gaben

CO_2 0,4907 H_2O 0,1738

0,1804 Substanz gaben

CO_2 0,4725 H_2O 0,1680

entsprechend

71,33% C. 10,29% H.

71,40% C. 10,34% H.

Im Mittel 71,37 C. 10,32% H. 18,31 O.

Daraus ist eine empirische Formel, die dem Verhalten einer Fettsäure entspräche, nicht gut ableitbar.

Es ist jedenfalls ein Zersetzungsprodukt, und in dieser Form in der Digitalis nicht enthalten, denn einmal vermögen höhere Oxysäuren oder ungesättigte Säuren in der Regel nicht unverändert zu destilliren, zweitens ist der Sauerstoffgehalt durch die bei dem wiederholten Zerlegen der Salze unvermeidliche Berührung mit der Luft ein grösserer geworden, als er ursprünglich war. Dies deutete auch die dunklere Färbung an, die der Fettkörper, besonders bei dem dreistündigen Trocknen bei 50° angenommen hatte.

Da in dem aus Aceton sich ausscheidenden Kohlenwasserstoff geringe Mengen einer bei 70° schmelzenden Fettsäure nachgewiesen waren, konnte man annehmen, dass der Rückstand der Destillation, die wegen beginnender Zersetzung unterbrochen werden musste, grössere Mengen dieser Säure enthielt.

Daher wurde derselbe mit Alkohol ausgekocht und mit Wasser gefällt. Der Niederschlag gab nach öfterem

Umkrystallisiren aus wenig 90% Alkohol ein ziemlich helles Produkt. Die Barytbestimmung der aus der alkoholischen Lösung durch Baryumacetat erhaltenen Fällung lässt in der That auf Anwesenheit von Stearinsäure schliessen.

0,233 Substanz gab 0,0765 $BaS.O_4$ entsprechend 19,35% Ba.

Für Stearinsäure sind berechnet 19,48% Ba.

Das wässrige Extrakt.

Das Extrakt war vor dem Abdampfen mit Magnesiumkarbonat neutralisirt worden, um eine Verflüchtigung der Säuren und eine Inversion des Zuckers und der Glycoside zu verhindern.

Für die Gewinnung dieser beiden Körperklassen erwiess sich folgende Methode als die beste.

Zur Gewinnung des Zuckers wurde das Extrakt mit 90% Alkohol ausgekocht, der letztere vom Filtrat abdestillirt, der Destillationsrückstand mit Wasser aufgenommen und filtrirt, mit überschüssiger verdünnter Schwefelsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Darnach wurde wiederum mit Magnesiumcarbonat neutralisirt und nach dem Entfernen der Glycoside mit Gerbsäure und dem Fällen der letzteren mit neutralem Bleiacetat, das Filtrat mit überschüssigem Magnesiumcarbonat eingedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgekocht. Die alkoholische Lösung gab mit Bleiacetat abermals eine reichliche Fällung. Nach dem Entfernen derselben wurde portionsweise soviel eines Gemisches von 5 Theilen basischer Bleiacetatlösung mit 2 Theilen Ammoniak zugesetzt, bis die darüber stehende klare Flüssigkeit Fehling'sche Lösung auch nach versuchter Inversion nicht mehr reduzirte. Der durch Absaugen und Pressen von der Mutterlauge möglichst befreite Niederschlag gab nach dem Zer-

legen mit Schwefelwasserstoff, Auskochen des gebildeten Schwefelbleies und Entfärben des Filtrats mit Thierkohle eine wasserklare Zuckerlösung, die das polarisirte Licht nach rechts drehte. Dieselbe zeigte vor und nach der Inversion dasselbe Reduktionsvermögen.

Die auf ein kleines Volumen eingeengte Lösung wurde alsdann mit Natriumacetat und salzsaurem Phenylhydrazin vermischt.

Schon nach 3 Minuten schied sich eine geringe Menge eines Glycosazons aus, das einen Schmelzpunkt von 204° besass. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Dampfbade bildeten sich weitere Mengen mit einem Schmelzpunkt von 202°. Da das Filtrat beim Erkalten noch Glycosazon abschied, wurde wiederum eine Stunde erwärmt. Die Menge schien sich nicht weiter zu vermehren.

Die Ausscheidung zeigte nach einmaligem Umkrystallisiren einen Schmelzpunkt 195°. Sie zeigte eine viel grössere Löslichkeit in Alkohol als das zweite Glycosazon. Daher war die Aussicht vorhanden, dieses durch Umkrystallisiren zu reinigen. In der That wurde daraus nach viermaligem Umkrystallisiren ein Glycosazon vom Schmelzpunkt 204° erhalten.

Diese Ergebnisse lassen auf die Anwesenheit von geringen Mengen Levulose neben Dextrose schliessen. Erwägt man die Angaben Kilianis, dass sich das Digitonin in Digitogenin, Dextrose und Gallactose spaltet, so kann man wohl mit einiger Gewissheit annehmen, dass das dritte Osazon, das einen Schmelzpunkt von 295° besass, hauptsächlich aus Gallactose-Glycosazon bestand, das bei 292° schmilzt. Da während der Arbeit eine Inversion nach Möglichkeit verhindert wurde, scheinen diese Zuckerarten in den Blättern vorgebildet zu sein.

Die Säuren des wässrigen Auszuges.

Der beim Auskochen mit Alkohol zurückbleibende Theil des Extraktes wurde mit Schwefelsäure versetzt und abermals mit Alkohol ausgekocht. Nach dem Abdestilliren des letzteren wurde die wässrige Flüssigkeit mit Aether ausgeschüttelt und ätherische Lösung mit der bei der Darstellung des Zuckers erhaltenen vereint Nach dem Entfernen des Aethers wurden die flüchtigen Säuren mit Wasserdämpfen übergetrieben.

Im sauren Destillat liessen sich nachweisen:

Ameisensäure durch die Reduktion von Quecksilberchlorid, sowie den Geruch nach Ameisensäureäthylester beim Erwärmen der Natriumsalze mit Schwefelsäure und Alkohol.

Essigsäure durch die Kakodylreaktion und die Bildung von Essigsäureäthylester.

Ferner schien sich auch gegen Ende der Reaktion beim Destilliren der Natriumsalze mit Alkohol und Schwefelsäure der Geruch nach Buttersäureester zu entwickeln, der jedoch bald durch das Auftreten des Geruches nach Benzoesäureäthylester verdeckt wurde. Auch durch fraktionirtes Destilliren der freien Säuren, die übrigens nur in kleiner Menge erhalten worden waren, konnte eine höhere als die Essigsäure nicht bestimmt nachgewiesen werden, doch trat auch hier beim Erwärmen des Kolbenrückstandes ein benzoesäureartiger Geruch auf.

Der Destillationsrückstand enthielt eine reichliche grüne Ausscheidung, die Kosmann's Digitaloinsäure enthalten musste. Dieselbe wurde nach den von ihm gemachten, schon in der Einleitung erwähnten Angaben behandelt, doch konnte die saure Natur des erhaltenen Produktes nicht erkannt werden. Wohl löste sich dasselbe in Natriumcarbonat mit brauner Farbe und fiel daraus durch

verdünnte Säuren in grüne Flocken aus, machte aber nicht die Kohlensäure aus ersterem frei und zeigte nicht das geringste Krystallisationsvermögen.

Aus dem Filtrat des Destillationsrückstandes fiel durch Bleiacetat ein voluminöser Niederschlag, der durch Waschen mit Wasser von der Mutterlauge getrennt wurde. Mit Wasser aufgenommen und durch Schwefelwasserstoff zerlegt, resultirte ein saures Filtrat, das durch Kohle entfärbt und auf ein geringes Volumen abgedampft, bei mehrtägigem Stehen im Exsiccator krystallisirte.

Da die Menge zu gering war, um die Säure mit Sicherheit zu bestimmen, mögen folgende Angaben zu ihrer Charakterisirung dienen.

Sie krystallisirt in farblosen Prismen, die an der Luft zerfliessen. Beim Erhitzen verkohlt sie, indem sie sich dabei aufbläht. Mit Bleiacetat fällt bei vorsichtigem Neutralisiren fast quantitativ ein voluminöser, weisser Niederschlag. Erdalkalien gaben nur in konzentrirter Lösung eine Fällung. Silbersalz zeigte keine Reaktion. Es ist anzunehmen, dass diese Säure mit der von Morin beschriebenen Digitalsäure identisch ist, doch veränderte sich im Gegensatz zu dessen Angaben weder die Lösung der freien Säure noch ihrer Salze an der Luft.

Die Digitalinpräparate.

Zunächst möge ein kurzer Bericht über die bisher auf diesem Gebiete erfolgten Arbeiten einen Ueberblick über den gegenwärtigen Stand der Frage geben.

Die ersten Versuche, Digitalin darzustellen, fallen in die zwanziger Jahre. Sie waren beeinflusst durch die Ansicht, dass die Bitterstoffe Alkaloide seien, deren freie Basen ätherlöslich sind. Daher haben sie nur historisches Interesse und können hier übergangen werden.

Der erste, dem es gelang, ein einigermassen reines Präparat zu erzielen, war Homolle.

Sein später von ihm und Quevenne verbessertes Verfahren bildet noch heute die Grundlage für die Darstellung des französischen Digitalins.

Er fällte die wässrigen Auszüge mit Bleiacetat, befreite das Filtrat durch kohlensaures oder phosphorsaures Natron von Blei, fällte darauf mit Gerbsäure und zerlegte die Tannate mit Bleiglätte Den eingetrockneten Niederschlag kochte er mit absolutem Weingeist aus und liess das Filtrat nach dem Entfärben mit Thierkohle verdunsten. Das sich dabei abscheidende Digitalin extrahirte er noch, um es von Fett zu befreien mit Aether. Es löst sich in 2000 Theilen kaltem, 1000 Theilen kochendem Wasser, 1250 Theilen Aether. Mit Salzsäure gibt es eine smaragdgrüne Färbung. Homolle und Quevenne halten es für ein Gemenge von „Digitalin, Digitaline, Digitalose".

Aetherweingeist lässt Digitalin ungelöst. Aus dem beim Verdunsten bleibenden Rückstand zieht 50% Weingeist nur Digitaline aus.

Die Charakterisirung dieser Körper ist wenig präzis.

Kosmann stellte nach einem dem Homolle'schen ähnlichen Verfahren ein Digitalin dar. Er beobachtete an seinem Präparat die Spaltung in „Digitaliretin" und Zucker.

In Deutschland beschäftigte sich hauptsächlich Walz mit der Darstellung von Digitalin. (Jahrb. f. Pharm. 12, 14, 21, 24; N. Jahrb. f. Pharm. 8, 9, 10.)

Bei seinen ersten Versuchen fällte er die wässrigen Auszüge mit Gerbsäure, zerlegte die Tannate mit Kalkhydrat und später mit Bleihydroxyd, welch letzteres zu einer reicheren Ausbeute führte. Die eingetrocknete Masse zog er alsdann mit Weingeist aus. Dieser hinterliess

nach dem Entfärben mit Kohle eine gummiartige zerreibliche Masse von gelblicher Farbe. Später änderte er sein Verfahren. Er stellte einen weingeistigen Auszug dar, erschöpfte den Verdunstungsrückstand mit Wasser. Das Filtrat digerirte er mit Bleiglätte und etwas Bleiessig, bis ein erneuter Zusatz des letzteren keinen Niederschlag mehr hervorrief, entbleite alsdann mit Schwefelsäure und fällte nach dem Neutralisiren mit Tannin. Den Niederschlag behandelte er wie oben.

Auch Walz beobachtete, dass sein Digitalin kein reiner Körper sei. Beim Ausziehen mit Aether ging nur ein geringer Theil in Lösung. Aus dem Verdunstungsrückstand, der eine goldgelbe harzige Masse bildete, entfernte er durch ammoniakalisches Wasser „α-Digitalacrin", das er durch Schwefelsäure ausschied und beim Verdunsten der weingeistigen Lösung in öligen allmählig erstarrenden Tropfen erhielt.

Nach dem Entfernen des letzteren löste er in Weingeist. Beim Erkalten schied sich „Digitaloin" in glänzenden Blättchen ab. Die Lösung wurde alsdann verdampft und „β-Digitalacrin" durch Kalilauge in Lösung gebracht und durch verdünnte Schwefelsäure abgeschieden.

Als Walz nach dem Ausziehen mit Aether das Digitalin in Wasser lösen wollte, beobachtete er, dass es darin nicht vollkommen löslich war. Den unlöslichen Theil nannte er „Digitalin" und wies nach, dass es mit dem Homolle'schen Digitalin übereinstimmte.

Die wässrige Lösung hinterliess beim Verdunsten Digitaletin.

Walz beobachtete ebenfalls die Glycosidnatur seiner Präparate. Er stellte mehrere Zersetzungsprodukte dar und gab diesen wie auch den Ausgangssubstanzen empirische Formeln, die jedoch werthlos sind, da Schmiede-

berg nachgewiesen hat, dass denselben keine reinen Körper zu Grunde lagen.

Dem Ziele der Gewinnung einheitlicher Stoffe kam Nativelle schon etwas näher. Er machte bei seinen ersten Versuchen die Beobachtung, dass in der Digitalis ein krystallisirbarer in Wasser schwer löslicher und ein amorpher wasserlöslicher vorhanden sei. Wenn sich der erstere bis dahin der Beobachtung entziehen konnte, so lag das daran, dass derselbe bei den bis dahin gebräuchlichen Extraktionsmethoden nur theilweise in Lösung ging.

Die Bearbeitung der Blätter nach Nativelle ist folgende:

1 kg Blätter werden mit 250 g Bleiacetat und 1 kg Wasser 12 Stunden macerirt, abgepresst und mit 1 kg Wasser deplacirend behandelt.

Der Auszug enthält das wasserlösliche „Digitalein" neben wenig krystallisirbarem Digitalin.

Nativelle fällt nach dem Entbleien mit Gerbsäure, wäscht die Tannate mit Wasser gut aus, zerreibt sie mit Quecksilberoxyd und Wasser zu einem dicken Brei und lässt unter Vermeidung des Verdunstens 48 Stunden stehen.

Alsdann wird die Masse getrocknet und mit 93% Alkohol deplacirend behandelt, bis der abfliessende Alkohol farblos ist und keinen bitteren Geschmack zeigt. Beim Verdunsten des Alkohols scheidet sich Digitalin in Krystallen ab. Es wird alsdann mit Wasser verdünnt, filtrirt, das auf dem Filter bleibende Digitalin mit Wasser nachgewaschen und mit dem auf die weiter unten beschriebene Methode gewonnenen zur weiteren Reinigung vereinigt.

Das Filtrat hinterlässt beim Verdunsten in flachen Schalen Digitalein.

Derselbe Körper ist auch noch im Deplacirungsrück-

stand enthalten und wird daraus durch kochenden Alkohol entfernt.

Die mit Wasser ausgezogenen Blätter behandelt Nativelle nach dem Trocknen mit 50% Alkohol in der Weise, dass er dieselben mit gleichen Gewichtstheilen 24 Stunden macceriren und durch den Auspressungsrückstand eine gleiche Menge ebenso starken Alkohols deplacirend hindurch gehen lässt. Er fällt daraus durch Bleiacetat das Harz und entbleit mit Natriumphosphat.

Beim Verdunsten des Alkohols scheiden sich Krystalle und eine weiche klebende, bitter schmeckende Masse aus.

Wenn die Abscheidung vollendet ist, versetzt er mit Gerbsäure und lässt durch Erwärmen den Gerbsäure-Niederschlag zusammenfliessen, wäscht ihn mit heissem Wasser aus und trocknet ihn. Das so erhaltene gerbsaure Digitalin reibt er mit Bleiglätte und Wasser zu einem dicken Brei zusammen, lässt diesen 48 Stunden stehen und behandelt ihn nach dem Trocknen mit 95% Alkohol im Deplacirungszylinder. Die alkoholische Lösung wird mit Thierkohle entfärbt, verdunstet und die sich ausscheidenden Krystalle aus 80% Alkohol umkrystallisirt.

Nativelle erhielt auf diese Weise 1% Digitalein und $^4/_{10}$% Digitalin.

Ferner stellte Nativelle aus dem Samen durch Ausziehen mit 50% Alkohol, Fällen mit Tannin nach dem Verdunsten des Alkohols und Zerlegen des Niederschlages wie oben ein Digitaleinum crystallisatum, das sich beim Verdunsten des Alkohols abschied, und das oben erwähnte Digitalein dar.

Als später Vulpian fand, dass das Nativelle'sche Digitalin viel weniger wirksam sei, als das amorphe von Homolle, unterwarf er dasselbe einer gründlichen Prüfung. Das Resultat veröffentlichte er im Jour. d. Pharm. et de Chem. IX. 255—262.

Er erklärte, dass sein Digitalin aus zwei krystallisirenden Substanzen bestände, von denen nur die eine in Chloroform löslich und sehr wirksam sei, das Digitalinum cryst. activum. Die andere erwies sich als unwirksam, er nannte sie Digitalinum passivum und später Digitin. Er gibt auch gleichzeitig eine Darstellungsweise an:

Er dampft den nach voriger Methode bereiteten Auszug bis auf 100 Theile ab, löst die Ausscheidung in kochendem 60% Alkohol unter Erwärmen auf, giesst nach vollendeter Krystallisation die Mutterlauge ab und wäscht mit 35% Alkohol nach. Er löst alsdann in 80% Alkohol und lässt langsam verdunsten. Die Krystallmasse wird getrocknet und mit der 20fachen Menge alkoholfreiem Chloroform übergossen und 24 Stunden stehen gelassen.

Der unlösliche Theil liefert beim Umkrystallisiren aus Alkohol Digitin.

Der Chloroformrückstand wird mit Thierkohle gekocht und aus 80% Alkohol umkrystallisirt.

Nativelle beschreibt sein Digitalinum activum:

Es sind weisse glänzende Nadeln, neutral stickstofffrei. Der Geschmack ist intensiv bitter, entwickelt sich jedoch nur langsam. Aether und Benzin lösen es nicht. 90% Alkohol löst es im Verhältniss 1 : 12, in der Hitze 1 : 6.

In Chloroform ist es leicht löslich. Schwefelsäure löst es grün. Die Farbe geht durch Brom in roth über. Salzsäure löst es mit gelbgrüner Farbe. Lebeigne fand 51,33% C. und 6,85% H.

Digitalinum passivum bildet blendend weisse glänzende Nadeln, ist geschmacklos, neutral, stickstofffrei, in Chloroform, Aether und Wasser spurenweise löslich. In konzentrirter Salzsäure löst es sich ohne Reaktion.

Nativelle traf später noch in dem Verfahren der Darstellung einige unwesentliche Aenderungen.

Ebenso stellte Homolle ein krystallisirtes Digitalin dar, dessen glycosidische Natur er in Abrede stellte.

Kosmann ist der Meinung (Schweizer. Wochenschr. f. Pharm. XIII 5), dass alle bis dahin bekannten Digitaline Zersetzungsprodukte des leicht zersetzlichen wirksamen Princips der Digitalis pupurea sind. Durch verdünnte Schwefelsäure soll dieser hygroscopische Körper in Digitalin und Glycose, ersteres weiter in Digitalivetin und Glycose und dieses endlich durch Eintritt von 4 Mol. Wasser in Digitalosin übergehen.

Schmiedeberg gelang es endlich, in diese sehr verwickelten Fragen Klarheit zu bringen.

Er wählte als Ausgangsmaterial für seine Untersuchungen die im Handel befindlichen Digitaline, besonders die zur Kategorie des löslichen oder deutschen Digitalins gehörenden Präparate, welche aus den Blättern in der Weise gewonnen waren, dass der mit 50% Akohol bereitete Auszug nach dem Verjagen des Alkohols im Vacuum und nach dem Reinigen der Flüssigkeit mit Bleiacetat durch Gerbsäure gefällt und durch Zinkoxyd zerlegt wurde.

Als pharmakologisch wirksame Substanzen, deren Zersetzungsprodukte die Hauptmasse der übrigen Bestandtheile der Digitalinarten und wohl auch der Digitalis bildeten, sind nach Schmiedeberg die folgenden zu betrachten:

1. Digitonin, dem Saponin ähnlich,
2. Digitalin, der wirksame Bestandtheil des von Homolle als Digitaline bezeichneten Präparates.
3. Digitalein.
4. Digitoxin, der am stärksten wirkende Bestandtheil,

aus dem hauptsächlich das krystallisirbare Nativelle'sche Digitalin bestand.

Digitonin.

Zur Herstellung desselben löste Schmiedeberg das deutsche Digitalin in einem Gemeng gleicher Volumtheile Alkohol und Chloroform, goss von dem Ungelösten ab und fällte mit Aether vollständig aus. Diese Operation wiederholte er noch einmal, löste alsdann in 90% Alkohol und kochte mit Thierkohle. Beim Erkalten schied sich ein Theil des Digitonins aus, der Rest wurde durch Aether gefällt.

Nach einer zweiten Methode löste er das Digitalin in wenig Wasser und versetzte die Flüssigkeit mit heiss gesättigter Barytlösung. Den Niederschlag wusch er mit Barytwasser aus, nahm ihn alsdann mit Wasser auf und zerlegte ihn mit Kohlensäure. Nach dem Versetzen mit Alkohol wurde filtrirt und mit Aether gefällt. Dabei zeigten sich häufig Krystalle von Digitin, von denen das Digitonin durch Auflösen in Wasser und Filtriren getrennt wurde. Die wässrige Lösung wurde nach dem Abdampfen zur Syrupkonsistenz mit Alkohol versetzt und durch Aether fraktionirt gefällt.

Das Digitonin ist ein Glycosid. Es ist leicht löslich in Wasser und wässrigem Alkohol, unlöslich in Chloroform, Benzol und Aether, wohl aber in einem Gemisch von Chloroform und Alkohol. In konzentrirter Salzsäure löst es sich farblos. Die Lösung wird beim Kochen granat- oder violettroth. Diese Reaktion ist für Digitonin charakteristisch.

Es enthält 53,22% C. 7,6% H.

Schmiedeberg berechnet daraus die Formel

$$C_{31}\ H_{52}\ O_{17}.$$

Beim Kochen von Digitonin mit verdünnten Mineralsäuren entstehen zwei nicht krystallisirbare Zersetzungsprodukte:

Digitoresin und Digitonein.

Ersteres erhält man, wenn man eine mit Salzsäure angesäuerte Lösung von Digitonin 12 Stunden auf dem Dampfbade stehen lässt und die flockige Ausscheidung mit Aether ausschüttelt. Nach dem Verdunsten hinterbleibt Digitoresin. Dasselbe zeigt nicht die Digitoninreaktion, doch scheidet sich beim Kochen mit Salzsäure noch weiter eine harzartige Masse ab, während das Filtrat Fehling'sche Lösung reduzirt.

Das Digitonein erhält man aus dem in Aether unlöslichen Theil durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Aether in Form stark lichtbrechender Kügelchen. Es zeigt die Digitoninreaktion und spaltet noch weiteren Zucker ab.

Beim Kochen einer alkoholischen Lösung von Digitonin oder Digitonein mit verdünnter Salzsäure erhält man Digitogenin, indem man den Verdampfungsrückstand mit Wasser wäscht und durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol reinigt. Es bildet farblose Nadeln. Durch eine Art Gährungsprozess erhielt Schmiedeberg ein dem Digitogenin ähnliches Produkt, das Paradigitogenin neben Digitonein. Es ist Digitogenin sehr ähnlich, unterscheidet sich aber von diesem durch die Form der Krystalle, sowie dadurch, dass es beim Befeuchten mit konzentrirter Schwefelsäure sofort rothbraun wird, während jenes sich farblos löst und erst beim Erwärmen eine gelbe und dann rothbraune Färbung annimmt.

Digitalin.

Das deutsche Digitalin wird mit alkoholfreiem Aether extrahirt, um alle darin löslichen Bestandtheile zu entfernen. Alsdann behandelt man es mit absolutem Alkohol bis der Rückstand nur aus Digitonin besteht, derselbe wird nach der vorhin angegebenen Weise auf Digitonin verarbeitet. Die alkoholische Lösung versetzt man mit $^1/_3$ bis $^1/_2$ ihres Volumens Aether, wodurch Digitonin und Digitalein ausfällt, während Digitalin neben Digitalein in Lösung bleibt.

Nach dem Abdestilliren des Aethers scheidet sich aus der alkoholischen Lösung, die man vorher mit Wasser versetzen muss, Digitalin verunreinigt mit Digitonein in feinflockigen, fast gallertartigen Massen ab, die durch Wasser von Digitalein befreit werden. Das Auflösen in Alkohol und Abdunsten nach dem Versetzen mit Wasser muss in der Regel einigemal wiederholt werden, um alles Digitalein zu entfernen. Sollte das Wasser durch einen von verschiedenen Autoren erwähnten Chrysophensäure ähnlichen Körper gelb gefärbt sein, so kann man denselben dadurch entfernen, dass man dem Waschwasser wenig kohlensaures Natron zusetzt.

Das Digitalin wird nach dem Trocknen in einer Mischung von Chloroform und Alkohol gelöst und daraus durch fraktionirte Fällung mit Aether gewonnen.

Vortheilhafter verfährt man, wenn das Digitalin nicht zu stark gefärbt ist, in der Weise, dass man es in wässrigem Alkohol in der Hitze löst und im Becherglase bei gewöhnlicher Temperatur stehen lässt. Man filtrirt die ersten Portionen, die sich nach etwa 24 Stunden ausscheiden, ab, bis der Niederschlag ausschliesslich aus hellen lichtbrechenden Kügelchen besteht. Diese Operation wird nochmals wiederholt.

Digitalin ist kaum in kaltem, etwas leichter in kochendem Wasser, leicht in Alkohol und einem Gemisch von Chloroform und Alkohol, sehr wenig in Chloroform und Aether löslich.

Die Ausscheidung erfolgt aus allen diesen Lösungen, selbst in konzentrirtester Form, nur sehr allmählig.

Digitalin ist ein Glycosid. Es spaltet sich bei kurzem Kochen mit verdünnter Salzsäure in Glycose und eine harzartige Substanz „Digitaliresin". Dieselbe ist dem Digitoresin im Wesentlichen sehr ähnlich, nur gibt sie mit Schwefelsäure und Brom unter allen Bedingungen eine intensivere rote Färbung. Es besitzt sehr starke pharmakologische Wirkung. Es scheint sich beim Kochen mit Säuren noch weiter in Zucker und eine unwirksame harzartige Substanz zu spalten.

In konzentrirter Salzsäure löst sich Digitalin farblos, beim Erwärmen tritt eine intensiv gelbe oder gelbgrüne Färbung ein. In Schwefelsäure löst es sich mit goldgelber Farbe. Durch Brom geht dieselbe in ein prachtvolles Roth über. Die Verbrennungen ergaben:

59,95% C, 8,05% H.

Digitalein.

Das Digitalein wird aus der bei der Gewinnung des Digitalins restirenden wässrigen Lösung gewonnen, indem man dieselbe im Vacuum abdampft, in absolutem Alkohol löst und mit soviel Aether versetzt, dass der Niederschlag reichliche Mengen Digitalein enthält, was durch die Brom-Schwefelsäure-Probe erkannt wird. Aus dem Filtrat fällt man durch weitere Mengen Aether das Digitalein. Man reinigt dasselbe durch wiederholte fraktionirte Fällung, bis es keine Digitoninreaktion zeigt, d. h. beim Kochen mit konzentrirter Salzsäure gelb bleibt: Konzentrirte Schwefel-

säure löst es rothbraun. Die Färbung geht durch Brom in Purpurroth über. Beim Kochen mit verdünnten Säuren liefert es eine dem Digitaliresin ganz ähnliche Substanz, so dass die Identität beider nicht ausgeschlossen ist.

Digitoxin.

Für die Gewinnung des Digitoxins zieht Schmiedeberg die Blätter zweimal mit Wasser und darauf zweimal mit 50% Alkohol aus. Die vereinigten alkoholischen Auszüge versetzt er mit soviel Bleiacetat und Ammoniak, bis auf erneuten Zusatz nichts mehr ausfällt. Die genau neutralisirte Flüssigkeit dampft er bis zur vollständigen Entfernung des Alkohols ab und erschöpft die harzige mit Krystallen vermischte Ausscheidung mit Chloroform. Nach dem Abdestilliren des Chloroforms hinterbleibt eine braune kompakte Masse, die neben Digitoxin einen indifferenten gelben Farbstoff enthält. Diesen entfernt er durch Aether oder Benzin. Der Rückstand wird in 80% Alkohol gelöst, die Lösung mit Thierkohle entfärbt und nach dem Einengen zum Krystallisiren hingestellt. Die eventuell mit verdünntem kohlensaurem Natron abgewaschenen Krystalle werden nochmals mit Aether und Thierkohle behandelt und wiederholt umkrystallisirt.

Bei dieser Arbeit ist zu beobachten, dass der Auszug beim Abdampfen weder alkalisch noch nennenswerth sauer ist. Im letzteren Falle bildet sich leicht Toxiresin. Ist dagegen die Flüssigkeit alkalisch, so lässt sich das Digitoxin schwer farblos erhalten.

Im Wasser ist Digitoxin unlöslich, in Chloroform löst es sich in reichlicher Menge, jedoch nicht sehr rasch und schwerer als es beim Nativelle'schen Präparat der Fall war. In Alkohol ist es ziemlich leicht lösslich, besonders beim Erwärmen. Kocht man es mit verdünnten

Säuren, so scheidet sich das ätherlösliche nicht krystallisirbare Toxiresin ab. Das Filtrat reduzirt Fehling'sche Lösung nicht. Es schmilzt bei 240°. Bei höherer Temperatur tritt Zersetzung ein.

Die Elementaranalyse ergab:

63,3% C. 8,5% H.

Ein aus käuflichem Nativelle'schen hergestelltes dagegen

66,8% C und 8,97% H.

Konzentrirte Schwefelsäure löst kleinere Mengen des Digitoxin mit bräunlicher, grössere mit schwarzbrauner Farbe.

Endlich wäre noch die Arbeit Kiliani's zu erwähnen, dem es gelungen ist, das Digitonin krystallisirt zu erhalten (Ber. d. Chem. Ges. 1890 1555 und 1891 340).

Kiliani löste das deutsche Digitalin unter Erwärmen in 85% Alkohol und zwar je nach dem Gehalt, der vorher durch Versuche ermittelt wurde, in verschiedenen Mengen.

Bei Boeringer'schem Rohdigitalin erwies sich das Verhältniss 1 : 4 als das vortheilhafteste. Nach 12 Stunden war die Ausscheidung beendet und betrug 43—45% des angewendeten Rohdigitalins. Durch ein komplizirteres Verfahren erhielt er noch 6—8%, sodass der Gesammtgehalt 53% betragen dürfte. Zur weiteren Reinigung krystallisirte er das Rohprodukt aus 10—12 T. 85% Alkohol um. Er fand bei der Elementaranalyse

54,54% C. H 7,74

und gelangte zu der Formel

$$C_{27}\ H_{44}\ O_{13} + H_2O.$$

Dieses Digitonin ist im Gegensatz zu dem Schmiedeberg'schen in Wasser schwer löslich, 100 Theile veranlassen noch keine vollständige Lösung. Beim Erhitzen löst sich die Substanz leichter, scheidet sich aber beim

Erkalten nicht wieder ab. Mit Schwefelsäure gibt es eine rothe Lösung, deren Intensität durch Brom verstärkt wird. Konzentrirte Salzsäure löst es farblos, beim Erhitzen tritt gelbe bis rothe Färbung ein.

Bei sechsstündigem Erhitzen von 1 Theil Digitonin mit 10 Theilen Wasser und einem Theil Salzsäure erhielt es nahezu die berechneten Mengen von Digitogenin, Dextrose und Gallactose.

Das Digitogenin erhielt Kiliani auch durch Erhitzen von Rohdigitalin in der angegebenen Weise, Lösen der Zersetzungsprodukte in Chloroform, Auskochen des Verdampfungsrückstandes mit wenig 93prozentigem Alkohol und Umkrystallisiren aus der 30–40fachen Menge Alkohols gleicher Konzentration. Dieses Umkrystallisiren musste unter Anwendung von Thierkohle einige Mal wiederholt werden, um es von einer sehr energisch anhaftenden harzartigen Substanz zu befreien.

Das Digitogenin löst sich in 35 Theilen kochendem, aber erst in mehr als 100 Theilen kaltem Alkohol. Aus Chloroform krystallisirt es chlorhaltig aus. Es hat die empirische Formel:

$$C_{15}\ H_{24}\ O_3.$$

Beim Acetyliren lieferte es

Monoacetyldigitogenin.

Oxydation mit Chromsäure führte zu Digitogensäure $C_{14}\ H_{22}\ O_4$ neben Formaldehyd und Ameisensäure.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ging erstere in Oxydigitogensäure über ($C_{14}\ H_{20}\ O_4$) oder unter anderen Bedingungen in Digitsäure $C_{10}\ H_{16}\ O_4$.

Die beabsichtigten Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Digitalinpräparate:

Digitoxin (Merk),

Digitalin cryst. (Merk),

Digitalein (Merk),
Digitalin, deutsches (Merk),
Digitalin, französisches (Merk),
Digitalin, deutsches (Boeringer).

Digitoxin.

Das Digitoxin zeigte unter dem Mikroskop unregelmässige ovale Formen mit geringer Andeutung von Krystallisation. Beim Umkrystallisiren aus 80% Alkohol schied es sich ausschliesslich in mikroskopischen Nadeln aus. In Chloroform und absolutem Alkohol löst es sich in der Kälte nur langsam, aber in reichlicher Menge, Wasser nahm nur $^1/_{20000}$, Aether $^1/_{10000}$, Benzol gar nichts auf. Die Lösungsverhältnisse wurden in der Weise ermittelt, dass die Substanz mit dem betreffenden Lösungsmittel 4 Tage bei 17° erhalten und das Filtrat verdunstet und nach dem Trocknen bei 80° gewogen wurde. Konzentrirte Salzsäure löste es mit gelbgrüner Farbe auf, die in wenigen Minuten in der Kälte in ein prachtvolles smaragdgrün überging. Schon sehr geringe Mengen gaben diese Reaktion, und es scheint dieselbe für Digitoxin charakteristisch zu sein, da sie mit keinem der anderen Digitalinpräparate in der Kälte erhalten werden konnte.

Konzentrirte Schwefelsäure löste es mit braunrother Farbe, die durch Brom nicht verstärkt wurde. Der Farbenton ist je nach der Konzentration der Säure ein sehr verschiedener. Beim Schichten einer Lösung in Chloroform mit Schwefelsäure trat eine Zone auf, die in der letzteren rothbraun, im Chloroform schmutzig grün gefärbt war.

Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure löste es sich zunächst. Schon nach kurzer Zeit trat Trübung und bald eine grauweisse flockige Abscheidung von Toxiresin

ein, unter Entwickelung eines ätherischen Geruches. Das Toxiresin färbte sich bei längerem Kochen gelb und war nach sechs Stunden braun und kompakt. Das Filtrat reduzirte Fehling'sche Lösung nicht. Digitoxin schmilzt bei 240° zu einer hellgelben Flüssigkeit, die sich bei höherer Temperatur bräunt und schliesslich unter Gasentwicklung zersetzt. Zwei Verbrennungen, die eine mit dem käuflichen Produkt, die zweite nach zweimaligem Umkrystallisiren aus 80% Alkohol gaben nach zwölfstündigem Trocknen bei 100° folgende Resultate:

C. 63,78, H. 8,52.

C. 63,69, H. 8,41.

Aus der Uebereinstimmung der Reaktionen, des Schmelzpunktes und der Elementaranalysen mit den Angaben Schmiedeberg's ist es ersichtlich, dass das vorliegende Präparat mit jenem identisch war.

Digitalein.

Bildet ein weisses Pulver mit einem schwachen Stich in's Gelbe. Es ist in Wasser und wässrigem Alkohol in jedem Verhältniss lösslich. Absoluter Alkohol löst es in der Hitze in jedem Verhältniss vollständig auf. Beim Erkalten scheidet es sich wieder in Flocken daraus ab. In kaltem Alkohol löst es sich im Verhältniss 1 : 20, in Aether 3 : 10000, in Chloroform 25 : 100000. Aus der Lösung in absolutem Alkohol scheidet es Aether in Flocken ab, die während des Filtrirens begierig Feuchtigkeit anziehen. In kalter Salzsäure löst es sich mit hellgelber Farbe, die beim Erwärmen ein wenig dunkler wurde, ohne jedoch grüne oder rothe Fluorescenz anzunehmen, wie dies bei Digitonin und digitoninhaltigen Präparaten der Fall ist. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure schied sich ein flockiger Niederschlag ab.

Das Filtrat reduzirte Fehling'sche Lösung und zwar gaben 0,1 g Digitalein 0,085 Cu entsprechend 0,0434 Dextrose.

Die Elementaranalyse ergab

C. 54,01%, H. 7,34%.

Nach dem Lösen in absolutem Alkohol in der Hitze (1 : 5) gab die Ausscheidung

C. 53,93%, H. 7,21%.

Beim Erhitzen im Rohr beginnt es bei 205° zusammenzusintern und zersetzt sich bei 225—230° unter Gasentwickelung ohne vorher zu schmelzen.

Die Reaktionen des Produktes entsprechen dem Digitalein von Schmiedeberg. Die Uebereinstimmung der beiden Analysen berechtigen zu dem Schluss, dass der Körper ein einheitlicher ist.

Digitin.

Bildet ein glänzend weisses Pulver, das sich unter dem Mikroskop als aus sehr feinen zarten Nadeln bestehend erweist. Absoluter Alkohol löst es im Verhältniss 1 : 60 in der Hitze sehr leicht, Wasser 1 : 200, Chloroform 2 : 1000, Aether 3 : 1000. Konzentrirte Salzsäure löst das Digitin farblos auf, die Lösung färbt sich beim Erwärmen kaum gelb. Schwefelsäure löst es ziegelroth. Die Färbung wird durch Brom nicht verändert. Im Röhrchen erhitzt, sintert es bei 246° zusammen, bräunt sich bei höherer Temperatur und zersetzt sich bei 285° unter Gasentwickelung.

Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure bildet sich eine sehr voluminöse flockige Ausscheidung. Das Filtrat reduzirt Fehling'sche Lösung und zwar lieferten 0,1 g Digitin nach Allihn 0,106 Cu. entsprechend 0,054 Dextrose. Es ist also ebenfalls ein Glycosid. Die Elementar-

analyle ergab vor und nach dreimaligem Umkrystallisiren gleiche Resultate.

1) 53,26% C, 7,45% H.
2) 53,37% C, 7,57% H.

Da ferner die Rückstände aller angewandten Lösungsmittel dasselbe Verhalten zeigten, so kann man annehmen, dass auch das vorliegende Digitin ein chemisch reiner Körper ist.

Deutsches Digitalin.

Die beiden zur Verfügung stehenden Präparate zeigten eine grosse Uebereinstimmung in ihren Eigenschaften. Sie bildeten ein kaum merklich gelb gefärbtes Pulver. Beim Erhitzen im Schmelzröhrchen sinterten sie bei 203° zusammen und zersetzten sich bei etwa 215° unter Gasentwickelung. In konzentrirter Salzsäure lösten sie sich mit gelber Farbe, die beim Erwärmen jene grünrothe Fluorescenz zeigte, die für Digitonin charakteristisch ist. In Schwefelsäure lösten sie sich braunroth, die Färbung ging durch Brom in purpurroth über.

In Wasser sind sie in jedem Verhältniss löslich zu einer ein wenig trüben, syrupösen stark schäumenden Flüssigkeit.

10 Theile absoluter Alkohol lösten
0,345 von 0,5 g Digitalin von Merk,
0,34 von 0,5 g Digitalin von Boeringer.

10 Theile Aether lösten
0,003 von 0,2 Digitalin von Merk,
0,0025 von 0,2 Digitalin von Boeringer.

10 Theile Chloroform
0,008 von 0,2 Digitalin von Merk,
0,006 von 0,2 Digitalin von Boeringer.

Die Rückstände der Lösung in Chloroform zeigten Digitoxinreaktion und zwar das Merk'sche Präparat in viel höherem Grade.

Nach der Inversion durch sechsstündiges Erwärmen mit verdünnter Salzsäure auf dem Dampfbade reduzirten nach Allihn

0,1 Digit. B. 0,092 Cu = 0,0469 Dextrose,
0,1 Digit. M. 0,0915 Cu = 0,0466 „ .

Diese Zahlen ergaben, dass es zum grössten Theile Glycoside sein müssen, aus denen sich beide Digitaline zusammensetzen.

Bei der Verarbeitung dieses Materials wurde in der von Schmiedeberg angegebenen Weise vorgegangen mit geringen Veränderungen, die durch die Beobachtung Kiliani's bedingt waren, dass das Digitonin aus 85 % Alkohol krystallisirt.

Digitalin (Boeringer) wurde mit 85 % Alkohol (1 : 4) übergossen, durch Erwärmen gelöst und zur Krystallisation bei Seite gestellt. Nach 24 Stunden betrug die durch Abgiessen der Mutterlauge, Nachspülen mit 85 % Alkohol, Absaugen und Pressen gereinigt, Krystallmasse von Digitonin nach dem Trocknen im Exsinator 51 % des Rohdigitalins. Durch Vermischen der Mutterlauge mit dem halben Volumen Aether schied sich eine syrupöse Masse ab, die durch Krystallisation in gleicher Weise noch 1,5 % Digitonin lieferte.

Die Fällung des Digitaleins aus Alkohol durch Zusatz von Aether wird durch die Anwesenheit von Wasser verhindert. Nach dem Verdunsten des Alkohols und Aethers fiel Digitalin in Flocken aus. Dasselbe wurde durch Waschen mit Wasser von Digitalein möglichst befreit. Da die Ausbeute den Angaben von Schmiedeberg nicht entsprach, war anzunehmen, dass ein Theil durch das Digitonin und Digitalein in Lösung gehalten wurde.

Daher wurde zur Trockne verdampft, in der sechsfachen Menge absoluten Alkohols gelöst und mit dem halben Volumen Aether versetzt. Die sehr voluminöse flockige, etwas gelb gefärbte Fällung zeigte Digitonin und Digitalein-Reaktion. Doch muss die Menge des ersteren nur sehr gering gewesen sein, da bei einem Versuche aus 85 % Alkohol keine Krystallisation erfolgte. Die ätherische Mutterlauge schied nach dem Vermischen mit Wasser und Abdampfen des Aethers und Alkohols neue Mengen Digitalin ab. Dasselbe war etwas dunkler als das vorhin gewonnene. Diese Erscheinung war wohl bedingt durch Veränderungen, die beim Eintrocknen mit dem Präparate vorgingen, denn auch die Lösung des Verdampfungsrückstandes in absolutem Alkohol erschien bedeutend stärker gefärbt, als die mit frischem Digitalin bereitete.

Die Gesammtausbeute an rohem Digitalin betrug 3,5 % des Ausgangsmaterials.

Aus der wässrigen Mutterlauge wurde durch Verdunsten des Wassers, Auflösen in Alkohol und Fällen mit Aether das Digitalein gewonnen. Aus der Mutterlauge schieden sich nach dem Vermischen mit Wasser und Abdunsten des Aethers und Alkohols etwas Digitin ab, das durch seine Krystallform erkannt wurde, ferner noch geringe Mengen Digitalin und einige schwach gelblich gefärbte, allmählig erstarrende Tröpfchen einer Substanz, die vielleicht mit einem der von Schmiedeberg beobachteten Zersetzungsprodukte des Digitonins identisch waren. Die Rohprodukte wurden nach den von Kiliani und Schmiedeberg gemachten Angaben gereinigt. Es betrug die Ausbeute der reinen, den Anforderungen dieser Autoren entsprechenden Präparate an Digitonin 39 %, Digitalin 2,3 %, Digitalein 11 % des angewandten Rohdigitalins. Bedeutende Mengen dieser Körper blieben noch

in der Mutterlauge. Besonders schwierig ist die Trennung des Digitonins von Digitalein, da ersteres beim Fällen stets bedeutende Mengen des letzteren mitreisst.

Bei der Verarbeitung des Digitalin von Merk wurde ein etwas anderes Verfahren als vorhin eingeschlagen, um das schädliche Abdampfen nach Möglichkeit zu verhindern. Auch wurde zum Fällen des Digitaleins absoluter Aether verwendet und das Filtriren im Exsinator vorgenommen. Durch diese Vorsichtsmassregeln gelang es, fast farblose Produkte ohne grössere Schwierigkeiten zu erzielen.

Das Digitalin wurde in der sechsfachen Menge absoluten Alkohols in der Wärme gelöst. Beim Erkalten schieden sich Digitonin und Digitalein fest am Boden ab. Nach dem Abgiessen der Mutterlauge und Abspülen mit absolutem Alkohol wurde der 57 % betragende Rückstand auf Digitonin und Digitalein nach der oben beschriebenen Methode verarbeitet. Die Mutterlauge wurde auf $^1/_3$ ihres Volumens verdunstet und mit dem halben Volumen Aether versetzt. Auch die jetzt entstehende Fällung enthielt nicht unbedeutende Mengen Digitonin neben Digitalein. Ersteres wurde durch Krystallisation aus 85 % Alkohol daraus gewonnen. Aus dem Filtrat fiel nach dem Vermischen mit Wasser und Abdampfen des Aethers und Alkohols das Digitalin fast weiss aus. Die Mutterlauge hinterliess bei vorsichtigem Verdunsten und Trocknen über Schwefelsäure einen hellgelb gefärbten Rückstand, der in der angegebenen Weise auf Digitalein verarbeitet wurde.

Auch hier schied sich beim Verdunsten der schliesslich restirenden ätherischen Lösung nach dem Vermischen mit Wasser Digitin ab. Digitalin schien nur in Spuren darin enthalten zu sein.

Die Ausbeuten betrugen an Digitonin 41 %, Digitalin 2,6 %, Digitalein 12,5 %.

Französisches Digitalin.

Das französische Digitalin bildet ein leichtes bräunliches Pulver, das in Alkohol und Chloroform vollständig mit brauner Farbe löslich ist. Wasser und Aether nehmen nur geringe Mengen davon auf. Der letztere scheint besonders die färbenden Bestandtheile zu entfernen.

Der Schmelzpunkt ist ein auffallend niedriger, er beträgt 48°. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure bildet sich ein flockiger brauner unlöslicher Körper. Das Filtrat reduzirt Fehling'sche Lösung und zwar lieferten 0,1 g Digitalin nach sechsstündigem Erwärmen mit verdünnter Salzsäure 0,067 Cu. = 0,034 Zucker. Aus diesem Resultat kann man ersehen, dass es in der Hauptmasse aus Glycosiden besteht.

Zum Entfernen des Farbstoffes wurde es wiederholt mit Benzol ausgekocht und der Verdampfungsrückstand desselben mit kochendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten schieden sich daraus lange nadelförmige Krystalle ab, die durch ihre Form und ihr Verhalten gegen Schwefelsäure als Paradigitogenin erkannt wurden. Das rothgelb gefärbte Filtrat erwies sich im Spektralapparat als eine Auflösung jenes gelben Chlorophyll-Farbstoffes.

Beim Auskochen des in Benzol unlöslichen Theiles mit Wasser resultirte ein rothbraunes Filtrat, das die Reaktionen von Digitonin und Digitalein zeigte. Jedoch konnten diese beiden Glycoside darin auf andere Weise nicht nachgewiesen werden. Vielleicht ist die Reaktion die Folge von der Anwesenheit geringer Mengen von Zersetzungsprodukten dieser beiden Körper. Der noch immer gelb gefärbte Rückstand löste sich in Alkohol mit rothgelber Farbe. Die Reaktionen liessen sowohl auf Digitoxin wie Digitalin schliessen.

Das Reduktionsvermögen des Rohproduktes lässt erkennen, dass hauptsächlich das letztere darin vorhanden ist.

Zum Schluss möge ein kurzer Rückblick die Resultate dieser Arbeit zusammenfassen.

Von unwesentlichen Bestandtheilen enthalten die Blätter: Ameisensäure, Essigsäure und voraussichtlich geringe Mengen der nächst höheren Säuren, vielleicht bis zur Baldrian- oder Capronsäure aufwärts, ferner Palmitin und Stearinsäure. Von Interesse ist die Anwesenheit eines höheren Kohlenwasserstoffs vom Schmelzpunkt 64,5°. Der von mehreren Autoren erwähnte fettartige gelbe Farbstoff ist ein Abkömmling des Chlorophylls. Von Zuckerarten enthält Digitalis purpurea sehr wenig Levulose, ferner Dextrose und voraussichtlich Gallactose.

Die von Kosmann beschriebene Digitaloinsäure konnte in Uebereinstimmung mit Walz und Schmiedeberg als Säure nicht erkannt werden, wohl existirt aber eine der Morin'schen Digitalsäure entsprechende krystallisirbare Säure, jedoch nur in geringen Mengen.

Was die Digitalin-Präparate anbetrifft, konnte eine wesentliche Aenderung in der Beschaffenheit gegenüber der von Schmiedeberg untersuchten nicht konstatirt werden.

Aus dem Umstand, dass es geringere Schwierigkeiten macht, aus dem Deutschen Digitalin weisse Präparate darzustellen, als Schmiedeberg angibt, kann man den Schluss ziehen, dass dieselben von färbenden Substanzen vollkommener befreit sind als früher.

Digitalein und Digitoxin (Merk) entsprechen den Anforderungen, die der letztgenannte Autor an dieselben stellt.

Digitin (Digitalinum crystallisatum) scheint ebenfalls ein chemisch reiner Körper zu sein und ist nach seinem Verhalten identisch mit dem Digitalinum cryst. passivum Nativelle's.